



Facultad de Óptica y Optometría

Trabajo de
Fin de Grado

Presentado en la
Facultad de Óptica y Optometría de la
Universidade de Santiago de Compostela para la
obtención del Grado en Óptica y Optometría

Microscopía Confocal *in vivo*
en condiciones de stress
mecánico: tratamiento con
lentes Orto-K.

Sandra Juncal Romani

Grado en Óptica y Optometría
Curso Académico: 2018 - 2022

Tutora: María Isabel Lema Gesto

Resumen:

En esta revisión, se valorarán las alteraciones corneales que sufre el Plexo Nervioso Subbasal mediante la técnica de Microscopía Confocal *in vivo*, aplicada a la técnica de Ortoqueratología. En el Capítulo 1 se tratará de manera general: las bases de la Microscopía Confocal y la evaluación de las córneas sanas; la embriología de la innervación corneal, incluyendo las características del Plexo Subbasal, una clasificación de los tipos de fibras nerviosas y la sensibilidad corneal; el tratamiento de ortoqueratología y las alteraciones que provoca en la estructura corneal; y otros métodos de control de miopía en niños. En el Capítulo 2, se tratarán de manera específica las alteraciones que produce el tratamiento de Orto-K, a corto y largo plazo, del Plexo Nervioso Subbasal y de la sensibilidad corneal.

Abstract:

In this review, the corneal morphological alterations of the subbasal nerve plexus will be evaluated by *in vivo* Confocal Microscopy, applied to the Orthokeratology technique. Chapter 1 will discuss, in a general manner: the basics of Confocal Microscopy and the evaluation of healthy corneas; the embryology of corneal innervation, including the characteristics of the Subbasal Nerve Plexus, a classification of nerve fiber types and corneal sensitivity; orthokeratology treatment and the alterations it causes in the corneal structure; and other methods of myopia control in children. In Chapter 2, short and long-term alterations of the Subbasal Nerve Plexus and corneal sensitivity, caused by Ortho-K treatment, will be specifically discussed.

Número total de palabras en el trabajo: 6159

Tabla de contenido

1. Introducción:	3
2. Objetivos:	4
3. Planificación:	5
4. Capítulo 1	6
4.1 Microscopía Confocal In Vivo (MCIV).	6
4.1.1 Bases.	6
4.1.2 Tipos de MCIV.	7
4.1.3 Análisis de córneas sanas.	9
4.2 Embriología del plexo nervioso subbasal.	10
4.2.1 Características del Plexo Nervioso Subbasal.	10
4.2.3 Tipos de fibras y receptores nerviosos.	13
4.2.4 Sensibilidad corneal.	14
4.3 Ortoqueratología.	14
4.3.1 Bases del tratamiento.	14
4.3.2 Diseño de geometría inversa.	15
4.3.3 Centrado de la lente de contacto	18
4.3.4 Complicaciones derivadas del tratamiento	19
4.4 Otros métodos para el control de la miopía en niños.	21
5. Capítulo 2	23
5.1 Alteraciones morfológicas y estructurales del Plexo Nervioso Subbasal, en el tratamiento con Orto-K, analizadas mediante MCIV.	23
5.1.1 Tratamiento de Orto-K a corto plazo (menos de 1 mes):	26
5.1.2 Tratamiento de Orto-K a largo plazo (3 meses):	27
5.2 Alteraciones de la sensibilidad corneal en el tratamiento de Orto-K.	31
5.2.1 Alteración de la sensibilidad corneal central a corto plazo:	31
5.2.2 Alteración de la sensibilidad corneal central a largo plazo:	32
6. Conclusiones:	34
7. Bibliografía	35

1. Introducción:

En este trabajo se realizará una revisión bibliográfica sobre la importancia de la técnica de la Microscopía Confocal In Vivo (MCIV), para valorar el impacto que tiene el tratamiento de la Ortoqueratología sobre el Plexo Nervioso Subbasal.

La MCIV permitirá realizar el estudio de las alteraciones morfológicas y de la densidad de las terminaciones nerviosas corneales; está estipulado que se necesitan analizar entre 8 y 16 imágenes aleatorias, con menos del 20% de superposición entre las mismas¹, para poder estimar la densidad nerviosa corneal existente.

La ortoqueratología es una técnica que se fundamenta en la manipulación de la curvatura corneal bajo condiciones de estrés mecánico, produciendo así un cambio morfológico en su estructura en los 6 mm centrales, también conocida como zona de tratamiento. Al realizar presión en la zona central de la córnea, tiene lugar una redistribución del epitelio hacia la periferia, dando lugar a un aplanamiento de la curvatura corneal, una disminución del espesor central² y a una disminución efectiva de la ametropía existente (corrección de la miopía en este caso).

Se ha demostrado en estudios,³ que en los usuarios de lentes de contacto de ortoqueratología existe una alteración del patrón en espiral del plexo nervioso subbasal normal en comparación con los no usuarios de este tipo de lentes de contacto. Esta alteración morfológica y de densidad nerviosa, naturalmente repercutirá en la sensibilidad corneal y probablemente en la respuesta inmune ante infecciones y curación de heridas en la superficie corneal.³

Existe una amplia variedad de diseños, basados en el desenfoque periférico retiniano, y parámetros que se adaptarán en función del portador. Sus principales aplicaciones son la reducción y control de la miopía² en niños, en algunos casos de ojo seco severo o intolerancia a lentes de contacto, y, por último, se utiliza como método de corrección de la ametropía, teniendo en cuenta sus limitaciones.

2. Objetivos:

- Realizar una revisión bibliográfica sobre la embriología del Plexo Nervioso Subbasal.
- Evaluar los cambios que ocurren en el Plexo Nervioso Subbasal analizados mediante Microscopía Confocal *in vivo* en sujetos que estén realizando el tratamiento de ortoqueratología.
- Realizar una comparación de las alteraciones del Plexo Nervioso Subbasal y de la sensibilidad corneal entre usuarios a corto y largo plazo de lentes de contacto de ortoqueratología y sujetos que presenten córneas sanas.

3. Planificación:

El cronograma de este trabajo consta de cuatro fases: una primera fase en la que se escogió el tema a tratar y se asignó el tutor del trabajo (octubre de 2021); una segunda fase en la que se realizó la búsqueda de los documentos (de enero a marzo de 2022); en la tercera fase se realizó una lectura en profundidad de la información escogida (abril de 2022) y en la última fase tuvo lugar la redacción y la corrección del trabajo (mayo y junio de 2022).

En esta revisión bibliográfica, se emplearon diversas revistas científicas, entre las que destacan: *"The Ocular Surface"*, *"Eye & Contact Lens"*, *"Investigative Ophthalmology & Visual Science"* y *"Ophthalmology"*. Asimismo, se usaron las bases de datos: *"PubMed"* y *"Google Scholar"*.

Las palabras clave utilizadas para la búsqueda de los documentos, aparecen a continuación: *"in vivo confocal microscopy"*, *"orthokeratology"*, *"contact lenses"*, *"subbasal nerve plexus"*, *"corneal sensitivity"*, *"myopia control"*, *"corneal thickness"* y *"corneal epithelium"*.

4. Capítulo 1.

4.1 Microscopía Confocal In Vivo (MCIV).

4.1.1 Bases.

La Microscopía Confocal In Vivo (MCIV) es un método que permite llevar a cabo un análisis no invasivo de la estructura corneal mediante imágenes de alta resolución, utilizadas principalmente para estudiar los parámetros (densidad y ramificación) de los nervios corneales, en particular del Plexo Nervioso Subbasal. ⁴

En la actualidad no existe un protocolo estandarizado para realizar este procedimiento, de ahí que puedan existir variaciones entre diferentes estudios a la hora de medir o analizar los parámetros:

- En el metanálisis realizado por De Silva et al. ⁴ Se tuvieron en cuenta la longitud de las fibras nerviosas (*“longitud total de todas las fibras nerviosas en la imagen analizada (mm/mm²)”*), la densidad de las fibras nerviosas (*“número total de fibras principales divididas por el área de la imagen (fibras/mm²)”*), la densidad de las ramificaciones de la fibra nerviosa (*“número total de ramificaciones principales, siendo ramas que parten de una fibra nerviosa, dividido por el área de la imagen (ramificaciones de la fibra principal/mm²)”*) y la densidad total de las ramificaciones nerviosas (*“número total de ramificaciones en el área de la imagen” (número total de ramificaciones/mm²)*).
- En el estudio realizado por Cruzat et al. ⁵ los parámetros estudiados fueron la densidad nerviosa corneal (*“evaluada mediante la medición de la longitud total de las fibras nerviosas en micrómetros por mm²”*), los troncos nerviosos principales (*“número total de troncos nerviosos principales en una imagen”*), las ramificaciones nerviosas (*“número total de ramificaciones nerviosas en una imagen”*) y el número de nervios totales medidos (*“número de nervios totales, incluyendo los troncos nerviosos principales y ramificaciones en una imagen”*).

Los parámetros que se analizan en las imágenes dependen de varios factores:

- La excentricidad corneal: la densidad corneal varía en función de la densidad corneal, de ahí la importancia de la región corneal seleccionada para analizar. ⁴
- Profundidad corneal analizada: entre 50 y 80 micrómetros son necesarios para observar el Plexo Nervioso Subbasal. ⁵
- Campo de visión del microscopio.
- El número de imágenes analizadas: *“una sola imagen representa solo el 0,15% del total del área corneal”* ⁵, por ello, se deben examinar entre 6 y 8 imágenes de la zona central con menos de un 20% de superposición entre ellas para obtener información fiable. ²

4.1.2 Tipos de MCIV.

Existen tres tipos de microscopios confocales: el Tándem-Scanning Confocal Microscope (TSCM), el Slit-Scanning Confocal Microscope (SSCM), y el Laser-Scanning Confocal Microscope (LSCM).⁵ Actualmente el único microscopio confocal disponible en el mercado para estudiar la córnea in vivo es el LSCM. Puede alcanzar una magnificación de hasta 800 aumentos y realizar escáneres secuenciales, esta es una ventaja frente a los otros tipos de microscopía confocal existentes, ya que el análisis del tejido corneal y de la estructura del Plexo Nervioso Subbasal se lleva a cabo de manera continua y dinámica. Como se mencionó anteriormente, está estipulado que se necesitan analizar entre 8 y 16 imágenes aleatorias, con menos del 20% de superposición entre las mismas¹, *Imagen 1*, para poder estimar la densidad nerviosa corneal existente.

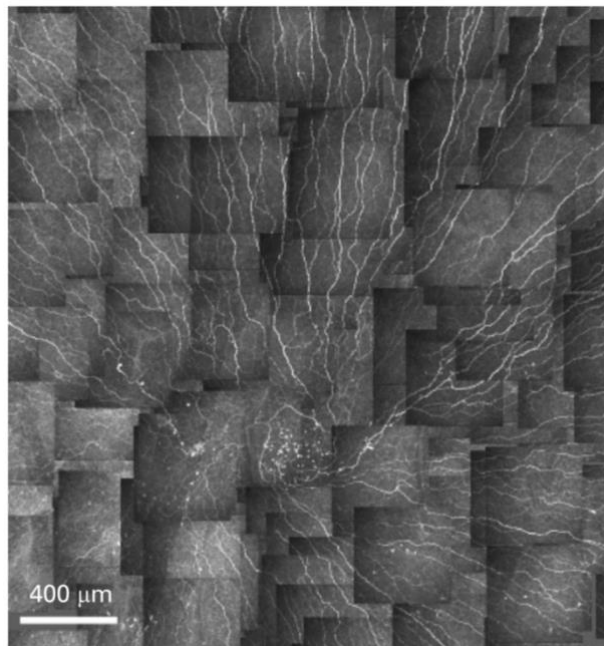


Imagen 1: Mosaico de las diferentes imágenes tomadas del Plexo Nervioso Subbasal de un individuo sano mediante MCIV.⁶

La limitación que presenta el LSCM es que, de no utilizarlo correctamente, pueden aparecer artefactos en las imágenes y dar lugar a una interpretación errónea de las mismas, ya que este aparato funciona mediante el aplanamiento corneal por contacto directo.⁵ En la *Imagen 2*, se puede observar que la resolución, el contraste y la calidad de la imagen es muy superior con el LSCM en comparación con el SSCM, otra de las ventajas que presenta el LSCM.

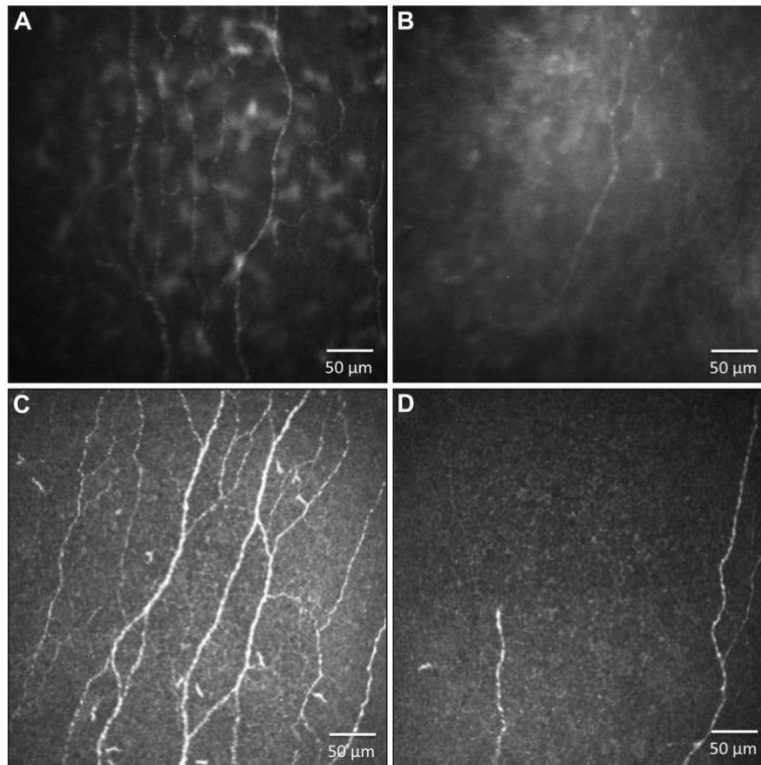


Imagen 2: Imagen del Plexo Nervioso Subbasal tomada con dos tipos de microscopios confocales, las imágenes A y B con SSCM y las imágenes C y D con LSCM. Las imágenes A y C se corresponden con una córnea sana, mientras que las otras dos pertenecen a un individuo con Queratitis por VHS (Virus del Herpes Simple).⁵

A continuación, en la *Imagen 3*, se muestra la estructura central del Plexo Nervioso Subbasal de la córnea sana de un individuo que no utiliza lentes de contacto. Puede observarse con claridad del patrón centrípeto normal, que presenta un desplazamiento en dirección horaria, y las variaciones entre las tres imágenes (tomadas en un mismo punto) entre los diferentes examinadores.⁷ Es de vital importancia valorar estas pequeñas diferencias, ya que, pueden dar lugar a la existencia de artefactos en las imágenes, y estos, aun análisis erróneo de las mismas.

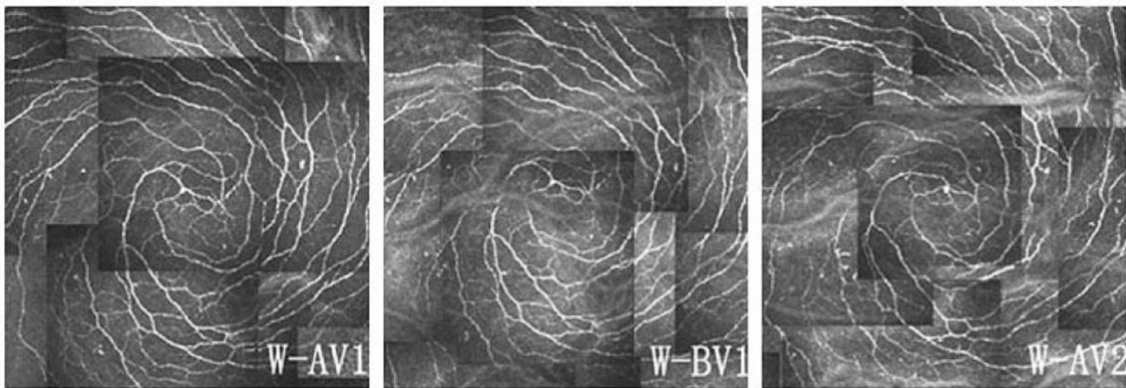


Imagen 3: Morfología del Plexo Nervioso Subbasal en un no usuario de lentes de contacto. Las tres imágenes son del mismo paciente y fueron tomadas por diferentes examinadores; obsérvese las diferencias entre las tres imágenes del patrón centrípeto infero-nasal tomadas por los diferentes examinadores. ⁷

4.1.3 Análisis de córneas sanas.

En las córneas sanas, las fibras nerviosas del Plexo Subbasal presentan una distribución centrípeto que se dirige hacia el cuadrante nasal inferior (*Imagen 4*), en dirección horaria en ambos ojos, lo que implica que los plexos nerviosos de ambos ojos no son imágenes simétricas (*Imagen 5*). La velocidad de migración centrípeto y la tortuosidad nerviosa aumentan cuanto más alejado se encuentre el nervio del centro de la espiral. ⁸

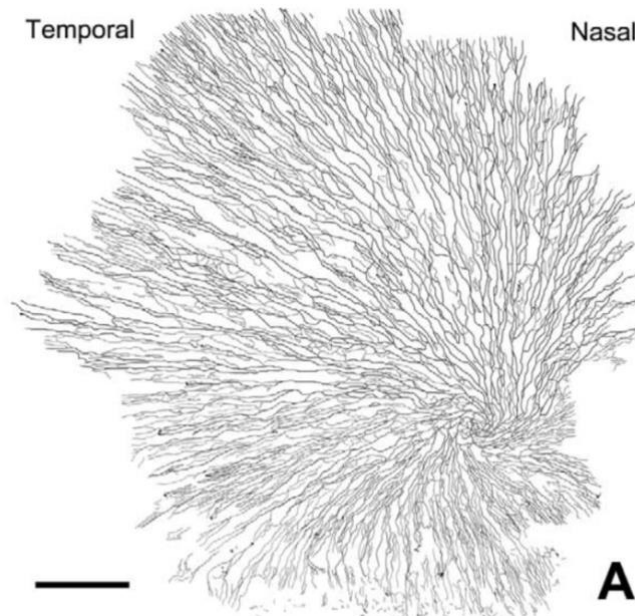


Imagen 4: Representación del Plexo Nervioso Subbasal sano tras ser observado mediante MCIV. ³

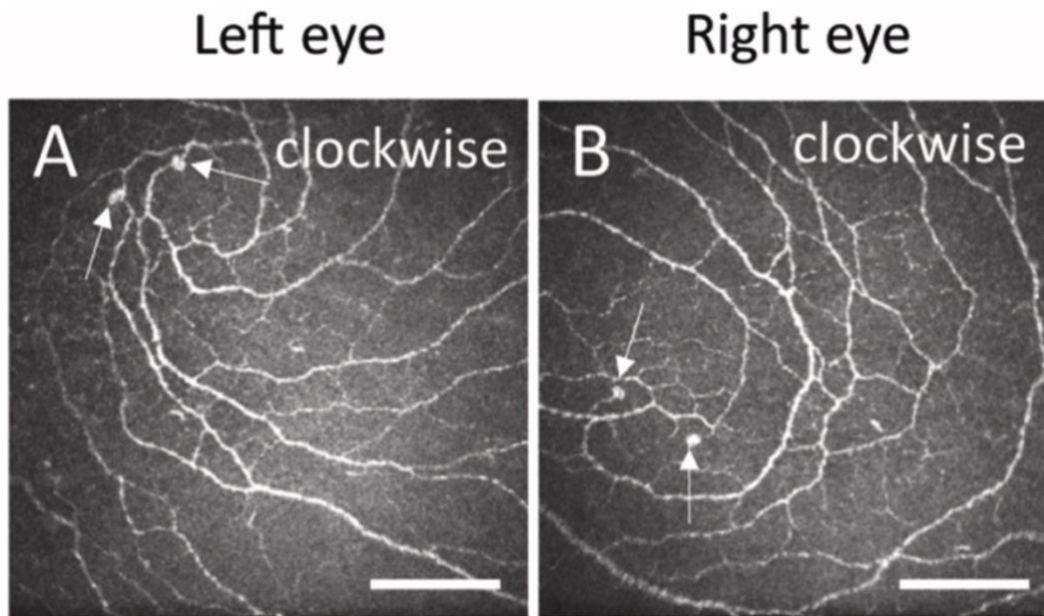


Imagen 5: Representación del Plexo Nervioso Subbasal sano observado mediante MCIV: A) Ojo derecho. B) Ojo izquierdo. ⁹

Existe desacuerdo en el ámbito de la investigación en cuanto a la relación existente entre las alteraciones nerviosas del Plexo Subbasal y la edad. Dehghani et al. ¹⁰ sugieron que desde el nacimiento hay una pérdida nerviosa de de 0,05 mm/mm² por año, hipótesis confirmada posteriormente por Parissi et al. ¹¹, quienes “describieron una pérdida de densidad nerviosa anual de entre 0,25% y 0,31% dependiendo del método utilizado”. La densidad nerviosa normal para un adulto se estableció en 19 mm/mm² ± 4–5 mm/mm².

4.2 Embriología del plexo nervioso subbasal.

4.2.1 Características del Plexo Nervioso Subbasal.

Durante la formación del sistema nervioso, tiene lugar un proceso de vital importancia: la diferenciación de las células de la cresta neural de la placa neural, en el que interviene la BMP (Proteína Morfogenética Ósea), molécula encargada de “la regulación noradrenérgica de la diferenciación, proliferación y supervivencia de las neuronas precursoras del sistema nervioso simpático”. ¹² De esta diferenciación se originan estructuras (Imagen 6) como el ganglio del trigémino, el cual acabará dando lugar a los nervios ciliares cortos, encargados de inervar el músculo ciliar y el músculo esfínter de la pupila, y a los nervios ciliares largos, que serán los responsables de la inervación corneal (mediante la formación del plexo subbasal) y del músculo dilatador de la pupila.

¹²

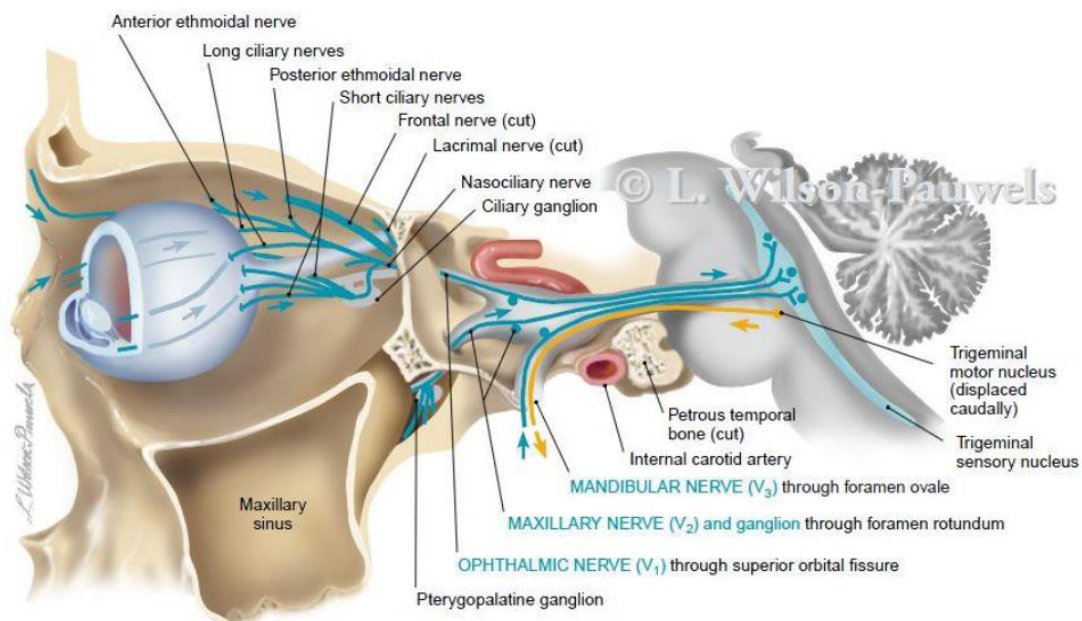


Imagen 6: esquema de la innervación orbital y corneal principalmente sensitiva.¹²

Durante la conformación del Plexo Nervioso Subbasal, intervienen diferentes factores tróficos entre los que destacan: las neurotrofinas, las semaforinas, los slits, las netrinas y las efrinas.¹³

Dentro de las neurotrofinas podemos encontrar: el factor de crecimiento nervioso (NGF), que promueve la proliferación y la integridad del epitelio corneal, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y las neurotrofinas NT-3 y NT-4.¹⁴ Todos estos factores tienen como función principal coordinar el crecimiento, la dirección y la orientación de las fibras nerviosas derivadas de la rama nerviosa trigémina.¹²

En cuanto a las semaforinas, destacan la SEMA 3A y la SEMA 7A, cuyas funciones se basan en el mantenimiento del sistema nervioso y en la regulación de la respuesta inmune. La SEMA 3A se caracteriza por ser un inhibidor del crecimiento irregular nervioso durante la innervación corneal en la gestación, inicialmente previene el crecimiento de los nervios en el estroma y posteriormente en el epitelio corneal.¹⁵ Por otra parte, la SEMA 7A promueve el crecimiento axonal en el sistema nervioso, actuando como factor regenerativo y neuroinmunomodulador.^{12,13} Otras proteínas que actúan a la par de las dos anteriores son las Slit, estas presentan una función doble en la que inicialmente inhiben el crecimiento axónico en las etapas embrionarias tempranas, mientras que, en etapas más tardías, pasan a promover el crecimiento y a dirigir la direccionalidad centrípeta de los nervios hacia el epitelio corneal.¹²

Las fibras nerviosas penetran a través de limbo corneal, de manera paralela o perpendicular a la superficie epitelial, constituyendo un patrón radial en el que los nervios pierden la mielina tras adentrarse 1 mm de profundidad^{16,17} (con el objetivo de mantener la transparencia del medio). Tras atravesar la periferia corneal, se agrupan formando una matriz de nervios amielínicos conocida como Plexo Nervioso Subbasal, localizada entre el estroma y la membrana de Bowman. Una vez formado el plexo nervioso, tiene lugar un giro de 90° en el que las terminaciones libres de los axones penetran en el epitelio corneal¹⁷ (*Imagen 7*). Las fibras nerviosas del plexo subbasal se desplazan en dirección horaria hacia el área paracentral inferonasal (*Imagen 8*), se cree que este desplazamiento es producido por la fuerza que ejerce el párpado durante el parpadeo.¹²

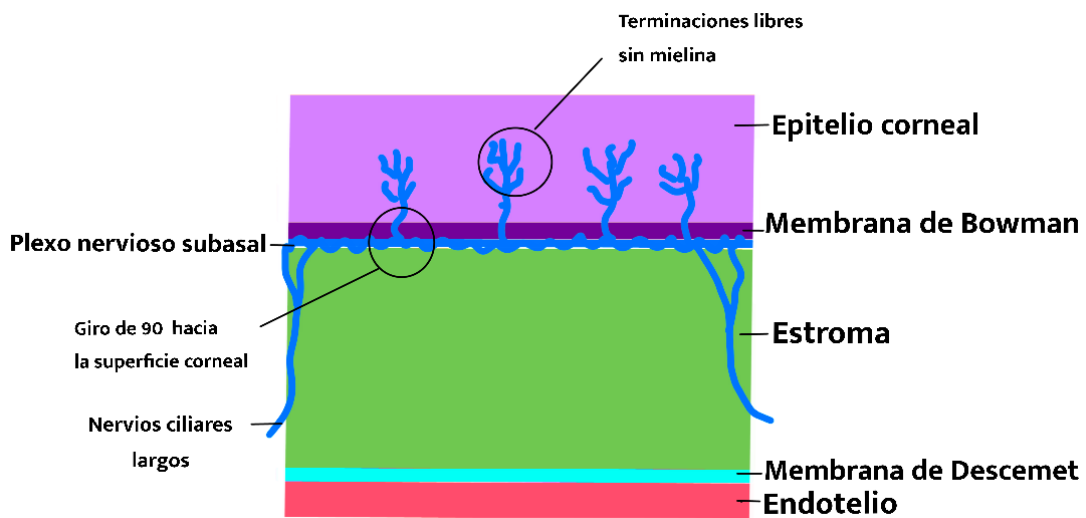


Imagen 7: Esquema de la organización nerviosa a través de las diferentes capas corneales. (Elaboración propia a partir del programa Sketchbook).

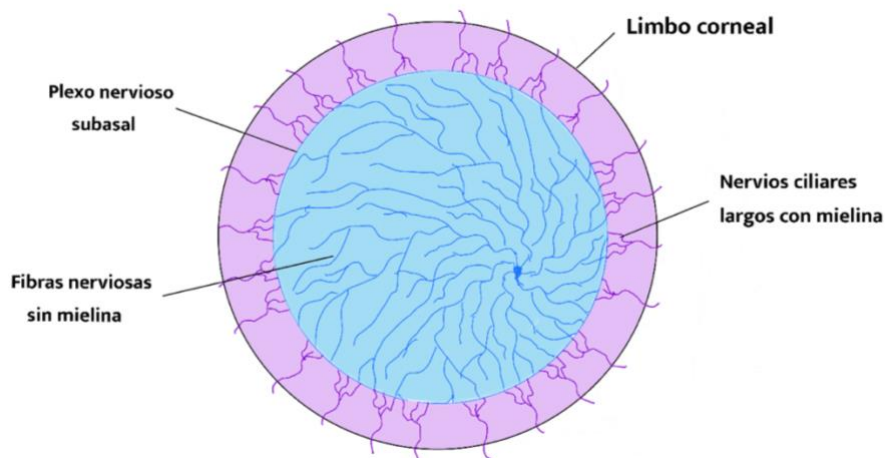


Imagen 8: Esquema del desplazamiento centrípeto nervioso en el patrón radial del Plexo Subbasal del ojo derecho. (Elaboración propia a partir del programa Sketchbook).

4.2.3 Tipos de fibras y receptores nerviosos.

Existen diferentes tipos de fibras nerviosas (*Imagen 9*) que están involucradas en la innervación corneal, y se diferencian principalmente por la ausencia o presencia de la mielina:

- En primer lugar, las **fibras tipo A – Delta**: estas son fibras mielínicas y consecuentemente presentan una alta velocidad de conducción, es decir, transmiten rápidamente la información captada. Reaccionan ante la activación de los mecano-nociceptores y los termorreceptores, produciendo episodios de dolor agudo localizado (de alta intensidad) cuando se detecte cualquier roce mecánico sobre la córnea.^{5, 12}
- En segundo lugar, las **fibras tipo C**: estas son fibras amielínicas y por lo tanto presentan una velocidad de conducción más lenta. Reaccionan ante la estimulación de los nociceptores polimodales, generando una respuesta de dolor agudo mantenido en el tiempo.^{5, 12}

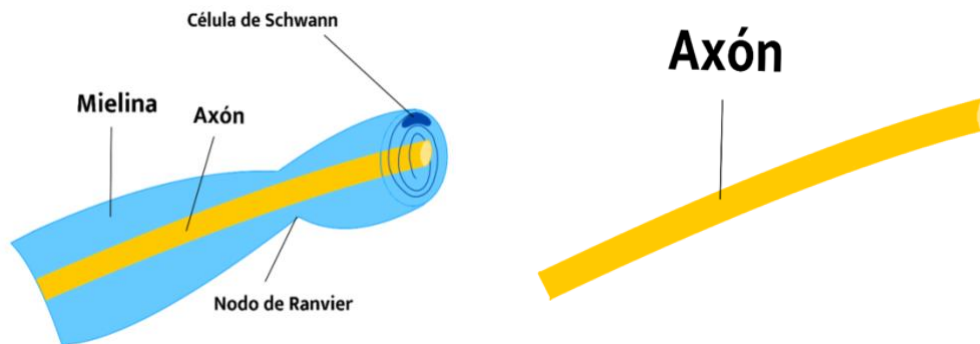


Imagen 9: Esquema de los diferentes tipos de fibras nerviosas corneales. A la izquierda la fibra tipo A – Delta y a la derecha la fibra tipo C. (Elaboración propia a partir del programa Sketchbook).

Los agentes encargados de percibir estímulos mecánicos, químicos y térmicos y transmitir una señal de dolor como respuesta son los receptores corneales.⁵ Existen diferentes tipos que se clasifican en función del tipo de estímulo al que son sensibles y al tamaño de su área campo-receptora:

- **Los Mecano-nociceptores:** este tipo de receptor presenta un área campo-receptora intermedia que estimula las fibras tipo A – Delta (que representan entre un 15% y un 20% de la innervación corneal).^{5, 12}
- **Los Nociceptores polimodales:** el área campo-receptora en este caso es grande, ya que estimula a los dos tipos de fibras sensoriales presentes en la córnea, las tipo A – Delta y las tipo C (representan el 70% de la innervación corneal). En este caso, las fibras nerviosas reaccionan a ante cualquier estímulo mecánico, agente exógeno, agente endógeno y a cambios de temperatura.^{5, 12}

- **Los Termorreceptores:** el área campo-receptora de estos receptores es pequeña, ya que solo estimulan entre el 10% y el 15% de la inervación corneal. Las fibras relacionadas con estos receptores reaccionan ante cualquier fluctuación de temperatura causada por evaporación lagrimal, la instilación ocular de soluciones frías o que la temperatura corneal disminuya por debajo de los 33 grados centígrados.^{5, 12}

4.2.4 Sensibilidad corneal.

La sensibilidad nerviosa corneal es un mecanismo esencial para la protección ocular, es máxima en la zona central de la córnea y disminuye a medida que nos alejamos hacia la periferia temporal.⁸

La alteración de la sensibilidad corneal puede ser: por una pérdida de sensibilidad central, que puede derivar en el daño de la superficie ocular producido por un agente extraño o en la alteración de la secreción lagrimal, que dará lugar al desarrollo de ojo seco¹⁸; o por otra parte la *Sensibilización*, este es un fenómeno neural en el que existe una “*sensación de dolor, aunque el estímulo sea débil o ausente*”.¹²

Estudios han demostrado que ser portador de lentes de contacto interfiere en la sensibilidad corneal, esta variará en función del material, el tipo de uso y la duración del porte de la lente de contacto.¹⁹ El proceso en el cual “*el individuo aprende a disminuir o suprimir por completo las respuestas (emocionales y motrices) ante un estímulo neural recurrente*”, como ponerse una lente de contacto todos los días, se conoce como *Habitación*.¹²

En el caso de la Ortoqueratología, nos centraremos en la disminución de la sensibilidad corneal. Actualmente no se conoce el mecanismo exacto que produce esta alteración: puede deberse a la adaptación sensorial de la córnea a las fuerzas compresivas aplicadas por la lente de contacto (*Habitación a la lente de contacto*) o a la pérdida y disminución de la densidad nerviosa central que tiene lugar junto con la reorganización estructural del epitelio corneal.¹⁹

Se sabe que existe una probable relación entre la densidad nerviosa y la sensibilidad corneal,¹⁹ ya que las funciones de los nervios se basan principalmente en percibir estímulos mecánicos, químicos y térmicos y transmitir una señal de dolor como respuesta.⁵

4.3 Ortoqueratología.

4.3.1 Bases del tratamiento.

La Ortoqueratología es un tratamiento óptico, realizado mediante lentes de contacto rígidas permeables a gas, que se basa principalmente en la modificación de la curvatura corneal para corregir de manera temporal la ametropía existente en adultos, aunque su uso más extendido es en el control del avance de la miopía en niños. En el caso de la

miopía se aplanará la zona central de la córnea, mientras que en el caso de la hipermetropía y de la presbicia, se intentará aumentar la curvatura de la zona central.³

La miopía se define como la ametropía existente cuando el haz de rayos que penetra a través del ojo focaliza antes de la retina (*Imagen 10*). Esta condición, está considerada como la principal causa de ceguera preventiva infantil y hoy en día ha llegado a alcanzar un nivel pandémico, “se estima que en 2050 afectará a 4.8 billones de personas en todo el mundo”.²⁰ Se ha demostrado que se trata de una enfermedad multifactorial²¹, en la que su progresión se encuentra influenciada por factores genéticos y ambientales:²²

- El error refractivo inicial.
- La etnia.
- La edad.
- La herencia genética (padres miopes).
- EL tiempo empleado al aire libre.
- El comportamiento del individuo durante largos periodos de trabajo en visión próxima.
- Si el individuo vive en una zona urbana o rural.

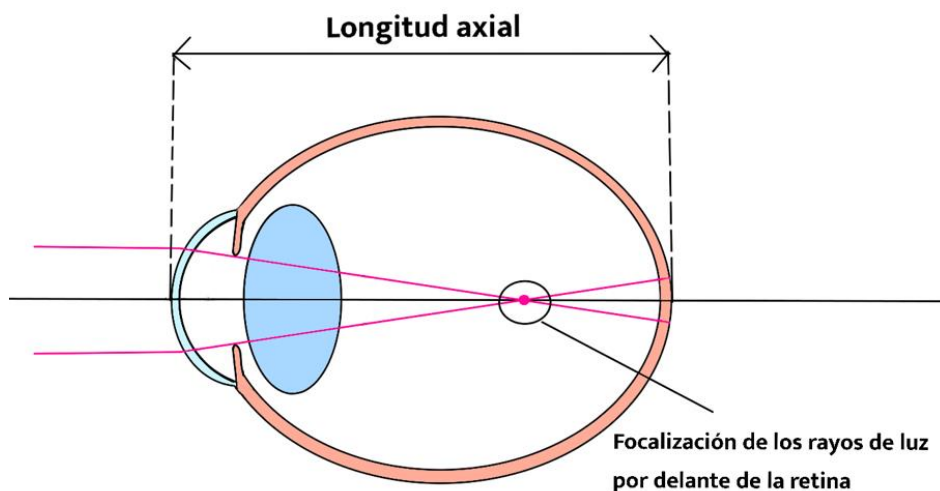


Imagen 10: Representación de un ojo miope sin corrección en el que los rayos focalizan antes de la retina. (Elaboración propia a partir del programa Sketchbook).

4.3.2 Diseño de geometría inversa.

El diseño de la lente de contacto corneal rígida permeable a gas que se utiliza actualmente para la corrección de la miopía es: el diseño de geometría inversa, representado en la *Imagen 11*. Este tipo de lentes de contacto presenta varias zonas: la zona central de tratamiento, encargada de ejercer la fuerza compresiva sobre la superficie corneal; la sección de la curva invertida, que actúa como reservorio lagrimal en la zona medio-periférica; una o varias curvas de alineamiento, responsables del

correcto movimiento y centrado de la lente de contacto; y por último la curva periférica, responsable del levantamiento axial y de la existencia de intercambio lagrimal.²²

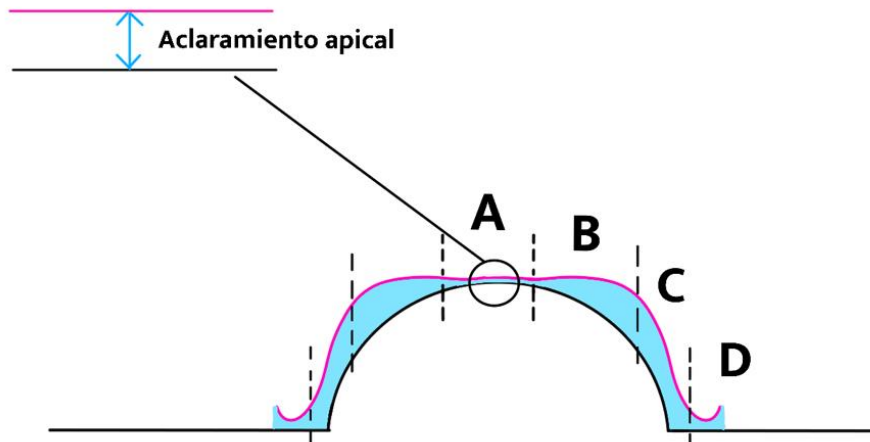


Imagen 11: Esquema de una lente de contacto de ortoqueratología esférica de geometría inversa para la corrección de la miopía: A) Zona de tratamiento central (se adapta más plana que K, siendo K radio más plano de la superficie corneal). B) Curva invertida (zona de que actúa como reservorio lagrimal). C) Curva de alineamiento (entre 1 y 2, estas curvas influyen en el centrado y el movimiento de la lente de contacto). D) Curva periférica (aporta el levantamiento axial que permite la existencia de intercambio lagrimal). (Elaboración propia a partir del programa Sketchbook).

La presión ejercida por el párpado y por la zona de tratamiento de la lente de contacto, para la corrección de la miopía (Imagen 12), son las responsables de la variación de la curvatura y de la potencia refractiva de la córnea. Esta fuerza compresiva se conoce también como Factor de Jessen, y es utilizada para poder conseguir un estado de sobrerrefracción: al existir este exceso de potencia refractiva al retirar la lente de contacto, la corrección de la ametropía se mantendrá a lo largo del día, aunque la córnea recupere de forma progresiva su curvatura original.²³

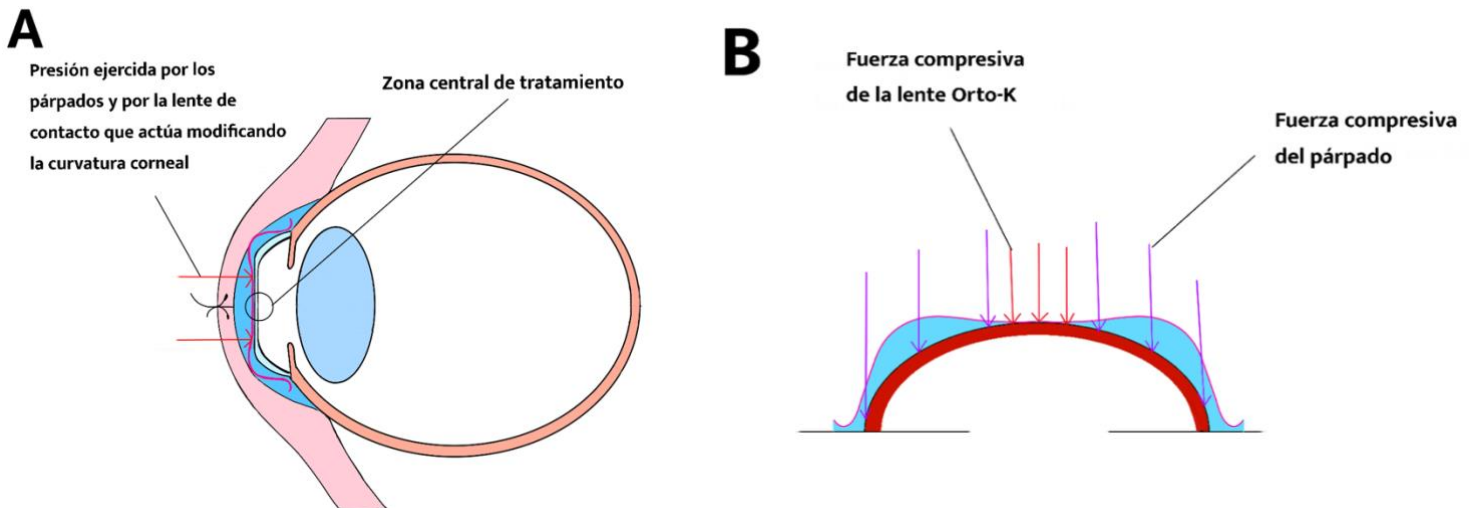


Imagen 12: A) Representación de la acción de la lente de ortoqueratología sobre la córnea durante el porte nocturno. B) Esquema de las fuerzas compresivas que actúan sobre a córnea. (Elaboración propia a partir del programa Sketchbook).

Acompañando a estos procesos, existen otros cambios que tienen lugar en la superficie ocular:

- **Redistribución del epitelio corneal:** este proceso (*Imagen 13*) es consecuencia de las fuerzas hidráulicas de la lágrima post-lente y es el responsable de los cambios producidos en la refracción.²²



Imagen 13: Representación de la redistribución epitelial en el tratamiento de Orto-K. (Elaboración propia a partir del programa Sketchbook).

- **Redistribución nerviosa del Plexo Nervioso Subbasal:** ocurre conjuntamente con la redistribución epitelial corneal (*Imagen 14*).²²

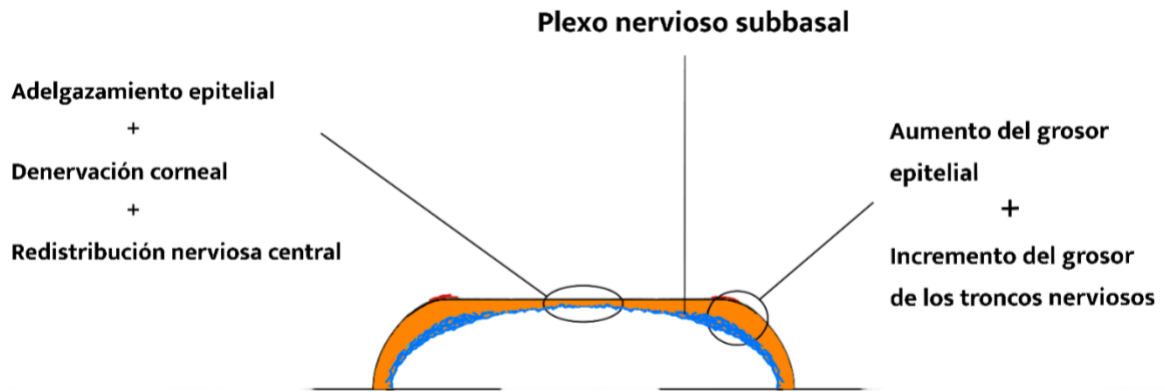


Imagen 14: Representación de la redistribución del Plexo Nervioso Subbasal en el tratamiento de Orto-K. (Elaboración propia a partir del programa Sketchbook).

- **Existencia de polimegatismo endotelial:** el aumento del tamaño celular deriva por falta de la función proliferativa o regeneradora de estas células. La ausencia de esta función da lugar a un aumento del tamaño de las células presentes para compensar las zonas con pérdida celular.²²

4.3.3 Centrado de la lente de contacto

Otra cuestión de gran relevancia en cuanto a este tratamiento es conseguir un correcto centrado²⁴ (Imagen 15) de la lente de contacto durante el porte nocturno, ya que, de no producirse, repercutirá en la calidad de la visión y en la morfológica nerviosa del paciente

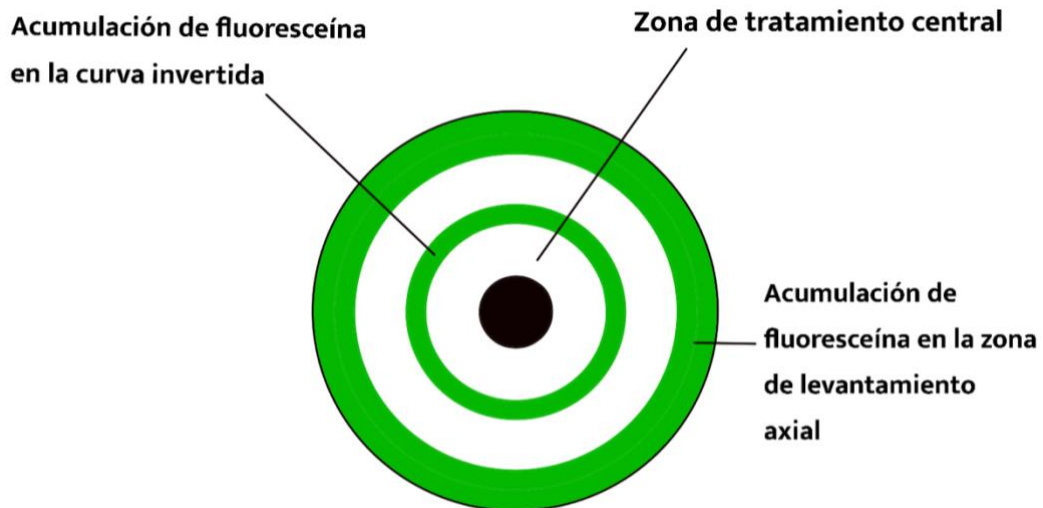


Imagen 15: Representación de un fluorograma en el que se observa un centrado ideal de la lente de contacto de geometría inversa, presentando el conocido patrón en "Ojo de Buey". La aparición del anillo fluoresceínico paracentral implica la existencia de reserva lagrimal y el anillo periférico la existencia de un correcto intercambio lagrimal. (Elaboración propia a partir del programa Sketchbook).

Cualquier descentramiento que tenga lugar durante el porte nocturno de la lente de Orto-K (*Imagen 16*), tendrá una importante repercusión en la distribución del epitelio corneal y en la disposición y morfología del Pleno Nervioso Subbasal.²²

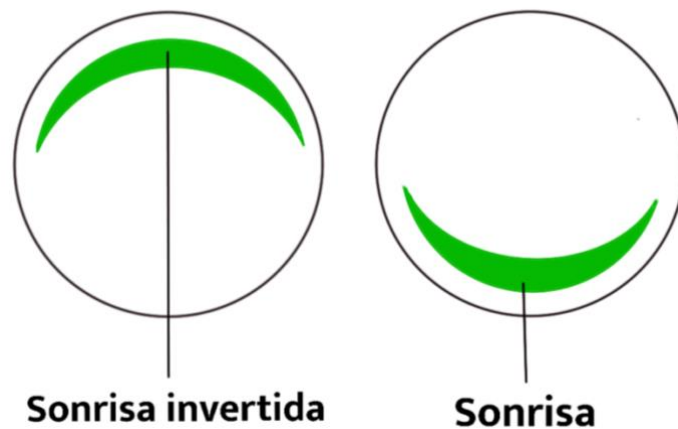


Imagen 16: Representación de descentramientos de la lente de contacto de geometría inversa durante el porte nocturno. A la derecha un descentramiento superior (patrón fluoresceínico en sonrisa) y a la izquierda un descentramiento inferior (patrón fluoresceínico en sonrisa invertida) (Elaboración propia a partir del programa Sketchbook).

4.3.4 Complicaciones derivadas del tratamiento

En la *Tabla 1*, que aparece a continuación, se mencionan las complicaciones que pueden aparecer si no se realiza una correcta adaptación de la lente, si no se realizan las revisiones regulares necesarias a lo largo del tiempo o si el paciente no cumple con una estricta higiene ocular y de la lente de contacto.

Complicación	Característica	Solución
Tinción corneal central	Producido por existir un aclaramiento apical mínimo.	Aumentar la altura sagital de la lente
Adherencia de la lente de contacto	Asociada a indentación y tinción corneal central.	Aumentar el intercambio lagrimal post-lente modificando la adaptación
Arco pigmentado	Coincide con la curva invertida de la lente y rodea la zona de tratamiento (no se tiene clara su composición).	Reversible tras la interrupción del tratamiento durante dos meses
Microquistes	Signo de Hipoxia (poco común).	Suspender el tratamiento
Queratitis Microbiana	La complicación más común son las cicatrices corneales (Asociada principalmente a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Acanthamoeba</i>).	Suspender el tratamiento
Líneas Fibrilares	Representan una A alteración de las fibras nerviosas del plexo subbasal (existe un patrón migratorio epitelial alterado o estrés biomecánico corneal).	Suspender el tratamiento

Tabla 1: Complicaciones asociadas al tratamiento de la Ortoqueratología^{22,24}

En la siguiente imagen (*Imagen 17*), aparecen dos de las complicaciones mencionadas en la *Tabla 1*: líneas fibrilares en el centro de la córnea, en la derecha, y la aparición de un arco pigmentado a la izquierda.

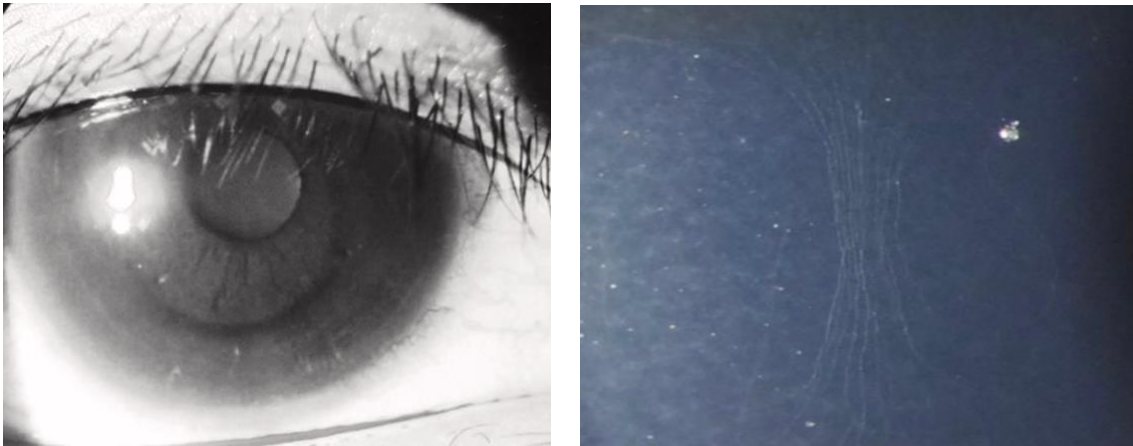


Imagen 17: A la izquierda se puede observar un arco pigmentado, que coincide con la zona de reserva lagrimal, rodeando la zona de tratamiento. En la imagen de la derecha se observan líneas fibrilares en el centro de la córnea (cedido por The Hong Kong Polytechnic University)²²

4.4 Otros métodos para el control de la miopía en niños.

Otra de las aplicaciones que presenta el tratamiento de Orto-K, es el control de la miopía en niños. Actualmente se ha demostrado que el método más efectivo para detener el avance de la miopía es frenar el crecimiento axial del ojo durante la niñez, aunque hoy en día, el mecanismo exacto que permite detener su progresión sigue siendo desconocido^{3,23}. A continuación, se enumeran otros métodos disponibles en la actualidad para lograr este propósito:

- **Tratamiento con Atropina:** estudios han demostrado que las concentraciones más eficaces en cuanto al control de la miopía son 0,05%, 0,5% y 1%, siendo la concentración de 0,05% la que aporta un mayor equilibrio entre seguridad y eficacia.²¹
- **Prescripción de lentes que induzcan un desenfoque periférico retiniano:** este tipo de lentes se caracterizan por invertir el desenfoque periférico retiniano, de hipermetrópico a miópico, para conseguir frenar el crecimiento axial del ojo.²³
- **Otras recomendaciones que pueden favorecer a la reducción del avance de la miopía:** pasar el máximo tiempo al aire libre²², corregir malos hábitos visuales y disminuir las horas de trabajo en visión próxima, siempre que sea posible.

Los beneficios que se pueden obtener al controlar la progresión de la miopía en niños son: tener una menor discapacidad visual al no llevar corrección, disminuir el riesgo de desarrollar patologías asociadas, también disminuye el riesgo de padecer ceguera y la obtención de mejores resultados tras la cirugía refractiva. ²⁵ Cuanto mayor sea el nivel de miopía en el individuo, mayor será el riesgo de desarrollar una patología asociada: ^{21,25}

- Catarata
- Glaucoma
- Desprendimiento de Retina Regmatógeno
- Degeneración Macular Miópica: esta enfermedad no tiene cura, de ahí la importancia de los avances en investigación sobre el control de la miopía. Estudios recientes sugieren que reducir el avance de la miopía 1 D durante la niñez, reducirá en un futuro el riesgo de padecer esta enfermedad en un 40%. ²⁵
- Neovascularización Coroidea Miópica

5. Capítulo 2

5.1 Alteraciones morfológicas y estructurales del Plexo Nervioso Subbasal, en el tratamiento con Orto-K, analizadas mediante MCIV.

Se ha demostrado en estudios,³ que el tratamiento mediante Orto-K produce una redistribución del epitelio corneal y una alteración de la morfología del Plexo Nervioso Subbasal (*Imagen 14*). El patrón radial con desplazamiento centrípeto hacia la sección infero-nasal (*Imagen 4*) presente en las córneas sanas, desaparece tras la aplicación de este tratamiento. El Plexo Subbasal sufre una denervación y una alteración morfológica central, causada por la presión que ejercen la lente de contacto y el párpado (*Imagen 12*), y un engrosamiento de los troncos nerviosos en las zonas periféricas “particularmente en las regiones inferiores nasal y temporal”.³

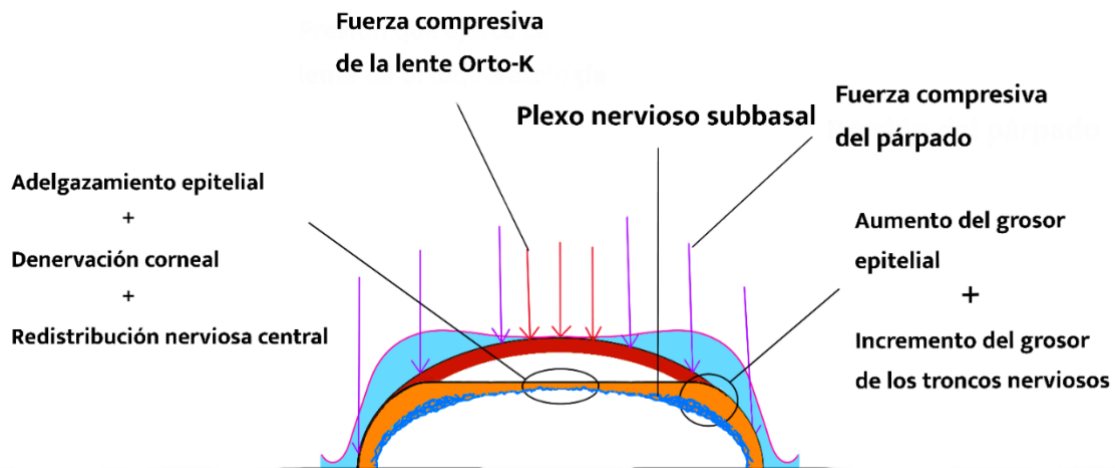


Imagen 18: Comparación esquemática de los cambios que tienen lugar a nivel estructural en la córnea tras el tratamiento de Ortoqueratología (Elaboración propia a partir del programa Sketchbook).

En la *Imagen 18*, aparecen representados los cambios corneales mencionados anteriormente que tienen lugar tras aplicar el tratamiento. El mecanismo exacto que produce los cambios a nivel nervioso es desconocido, la hipótesis más aceptada es que la acción de las fuerzas compresivas que actúan durante el tratamiento sean la causa más probable de la reorganización nerviosa y epitelial.² Otra evidencia de este proceso es que, la disminución de la densidad y el grosor de los nervios centrales se corresponde con la zona de tratamiento de la lente de contacto (*Imagen 19*), reafirmando así, la hipótesis anteriormente mencionada.

Los nervios localizados en la zona periférica, en cambio, han aumentado su grosor y parece que imitan la curvatura de la zona de reserva lagrimal (Zona B de la lente de contacto); de nuevo, la presión ejercida por la lente de contacto parece ser la causa de los cambios morfológicos y estructurales de la organización nerviosa corneal.^{2,3}

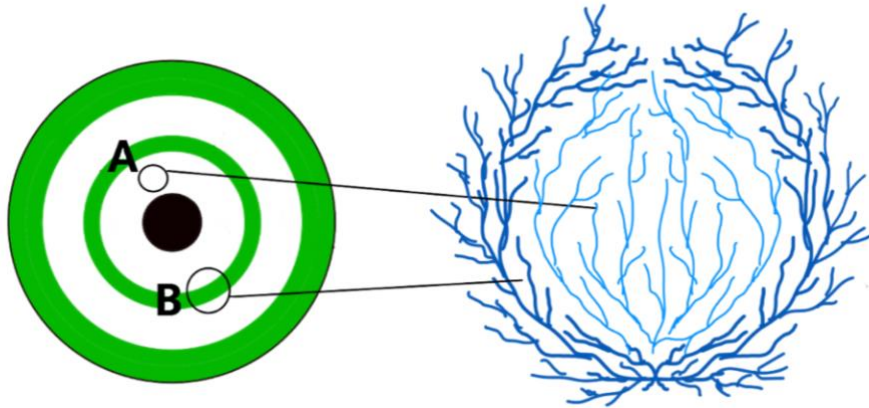


Imagen 19: Representación (a partir de MCIV) del Plexo Nervioso Subbasal, tras el tratamiento de Orto-K. En la zona central (A) se observa la disminución de la densidad nerviosa, mientras que en la zona periférica (B) tiene lugar un engrosamiento de los troncos. (Elaboración propia a partir del programa Sketchbook).

La razón por la que los nervios periféricos corneales aumentan su grosor durante el tratamiento sigue siendo desconocida. Diversos autores, sugieren estas posibles causas:

- Un aumento de mielina en las fibras nerviosas periféricas, que dan lugar a un alargamiento y un aumento del grosor corneal.³
- El aparente aumento del grosor corneal puede deberse a un error en el análisis de las imágenes del propio LSCM. En este caso, el contraste empleado en el proceso influye en la apariencia nerviosa.²⁶
- El aumento del grosor periférico puede representar agrupaciones comprimidas de fibras nerviosas individuales.³

En la siguiente imagen (*Imagen 20*), puede observarse la alteración del patrón nervioso del Plexo Nervioso Subbasal, presente en los usuarios de lentes de Orto-K, en comparación con la distribución normal de la córnea sana de un sujeto no usuario de lentes de contacto. Los usuarios de lentes de Orto-K, presentan una gran alteración nerviosa en la zona corneal central (correspondiente con la zona de tratamiento de la lente de contacto) y alteraciones periféricas, sobre todo en los usuarios de Orto-K a largo plazo, *Imagen 21*.

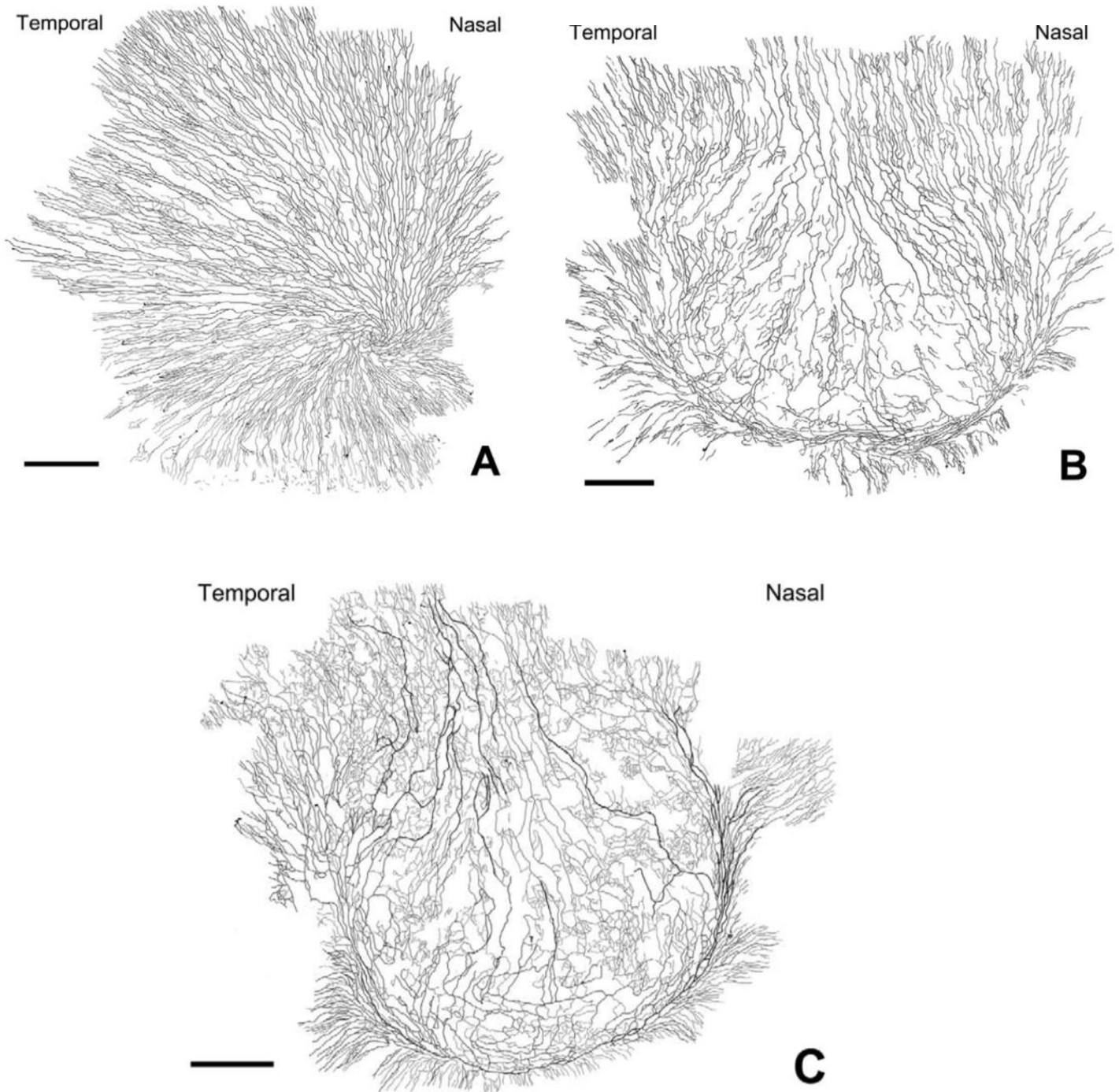


Imagen 20: Comparación de la distribución del Plexo Subbasal (a partir de MCIV) entre una córnea sana (A), una córnea con tratamiento de Orto-K a corto plazo (B) y una con tratamiento a largo plazo (C). Obsérvese la alteración del patrón migratorio en los supuestos B y C, y un aumento de la tortuosidad nerviosa central presente en usuarios de estas lentes de contacto a largo plazo.³

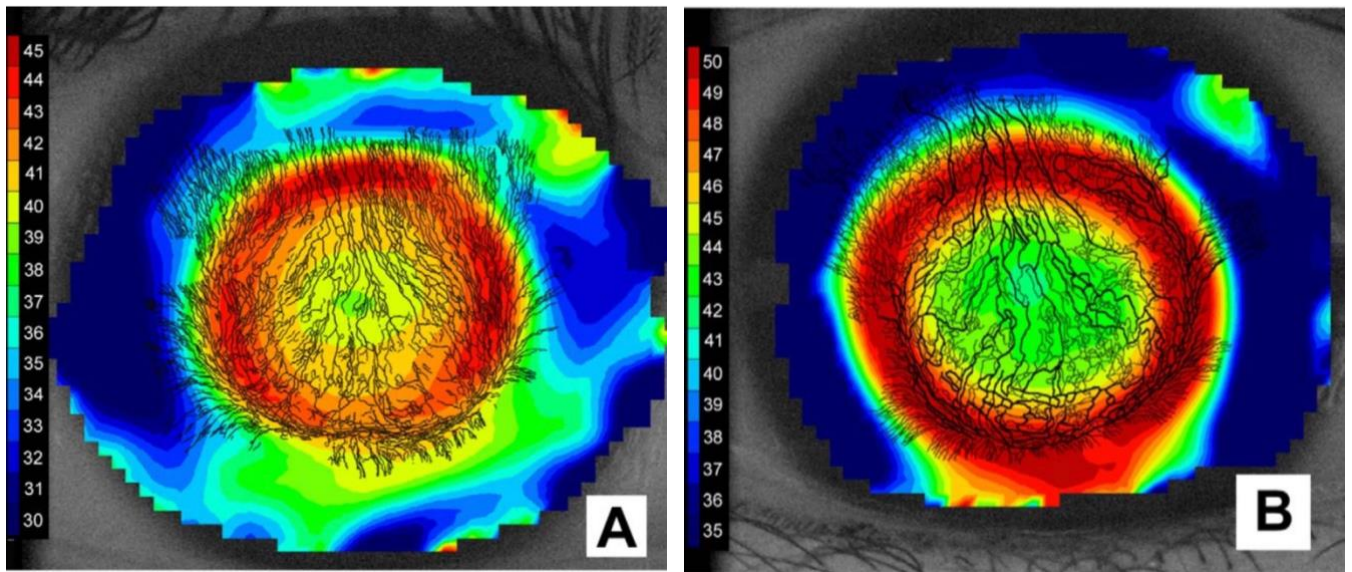


Imagen 21: Trazado de la distribución del Plexo Subbasal (a partir de MCIV) superpuesto sobre la topografía corneal de una córnea con tratamiento de Orto-K a corto plazo (A) y una con tratamiento a largo plazo (B).³

La disminución de la densidad y la alteración de la morfología nerviosa del Plexo Subbasal sugiere la alteración del patrón migratorio centrípeto del epitelio y de los nervios corneales sanos. Existen tres posibles mecanismos que den lugar a este proceso:

- La modificación de la trayectoria normal de los nervios hacia la periferia corneal.³
- Un aumento de la distancia que existe entre los nervios, debido a la compresión que ejerce la lente de contacto sobre las células epiteliales centrales: Se cree que los nervios se distribuyen entre las células del epitelio, por lo que el aplanamiento de estas células causado por el lente de contacto se traduce en una mayor separación entre los nervios corneales.²⁷
- Una denervación corneal central: Repercutirá disminuyendo la sensibilidad corneal.³

A continuación, se llevará a cabo un análisis de diversos estudios que han valorado la evolución del Plexo Nervioso Subbasal mediante MCIV:

5.1.1 Tratamiento de Orto-K a corto plazo (menos de 1 mes):

El estudio realizado por Yoon y Swarbrick²⁸, ha demostrado que la mayor parte de los cambios corneales a nivel estructural tienen lugar durante los primeros 7 días de tratamiento. También realizaron un análisis exhaustivo para comprobar si estos afectaban solo a la superficie corneal anterior o también afectaban a la posterior: los resultados mostraron que no hubo cambios significativos en la curvatura corneal posterior durante el estudio, aunque si encontraron un aumento importante de la excentricidad, pasando a tener, la superficie posterior, una forma más oblata (entre los días 4 y 7).

Wan et al.²⁹ estudiaron la posibilidad de emplear una lente de contacto con un factor compresivo aumentado (1,75 D), en vez del factor compresivo habitual (0,75 D), para comprobar si se puede lograr una mayor eficacia del tratamiento sin alterar la integridad de la superficie ocular. Los resultados obtenidos, demostraron que se conseguía alcanzar la corrección completa de la ametropía de manera más rápida (en dos semanas) con el factor aumentado que con el factor habitual (1 mes); la reversión del error refractivo y de la curvatura corneal se alcanzaron 3 semanas después de finalizar el tratamiento, aunque la potencia refractiva y corneal se mantuvieron más bajas que antes de empezar el tratamiento.

5.1.2 Tratamiento de Orto-K a largo plazo (3 meses):

El estudio realizado por Lum et al.³⁰ tiene como objetivo valorar las alteraciones morfológicas presentes en el Plexo Nervioso Subbasal mediante MCIV, comparando los resultados entre usuarios de lentes de ortoqueratología, de lentes rígidas permeables a gas y no usuarios de lentes de contacto. Observaron grandes diferencias morfológicas entre los plexos nerviosos de los no usuarios de lentes de contacto (*Imagen 22*) y los usuarios de lentes de contacto de ortoqueratología (*Imagen 23*).

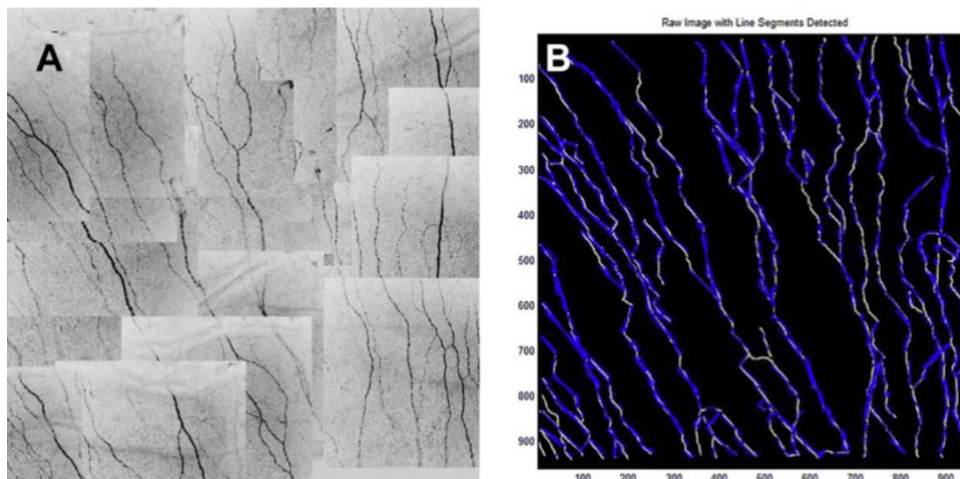


Imagen 22: Imagen de la zona central del Plexo Nervioso Subbasal de un individuo que no utiliza lentes de contacto. A) Imagen de muestra del plexo nervioso sano. B) Trazado gráfico mediante el programa Image J.³⁰

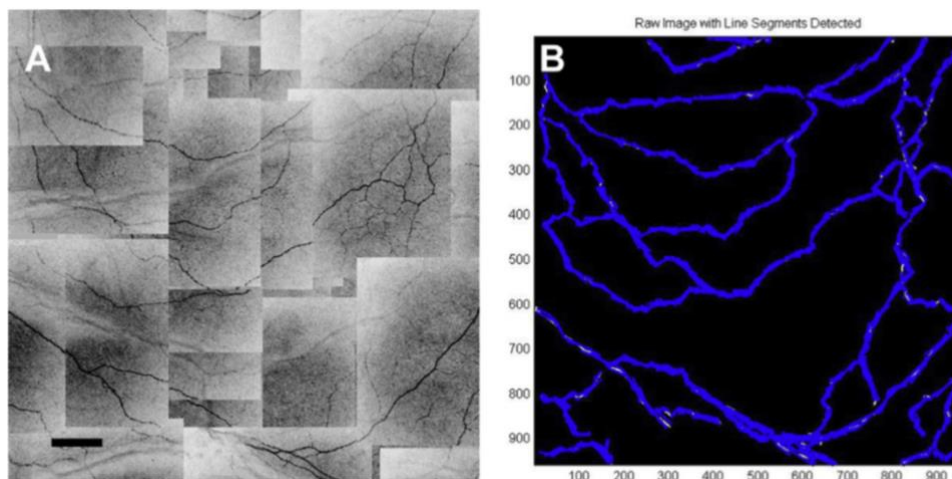


Imagen 23: Imagen de la zona central del Plexo Nervioso Subbasal de un usuario de lentes de ortoqueratología. A) Imagen de muestra del plexo nervioso alterado. B) Trazado gráfico mediante el programa Image J.³⁰

El usuario de lentes de contacto de Orto-K, presenta un cambio en la orientación de las fibras nerviosas centrales: en la zona temporal media y periférica, “las fibras se desplazaron en dirección rotacional en sentido horario 11.9 ± 11.8 grados a los 30 días, observándose un cambio aún mayor en la misma dirección de 10.6 ± 15.1 grados a los 90 días”. La variabilidad de la orientación de las fibras nerviosas en la zona central aumentó hasta los 30 días, después se mantuvo estable, no se observaron cambios significativos en la zona temporal media y periférica.³⁰ En otro de los participantes del estudio (usuario de lentes de Orto-K), se observaron cambios morfológicos desmesurados en las zonas central y periférica (Imagen 24).

Los cambios morfológicos extremos, observados en el Plexo Nervioso Subbasal, solo predominaron en los usuarios de lentes de contacto de Orto-K. Este hecho, sugiere que alteraciones morfológicas y estructurales estén relacionadas con el diseño de geometría inversa de la lente de contacto.³⁰

Tras finalizar el estudio anteriormente mencionado, realizaron un seguimiento de los participantes: valorando los cambios en el plexo nervioso a través de MCIV, a lo largo de 3 meses. Encontraron que la densidad nerviosa central aumentaba tras 1 mes de finalizar el tratamiento y se estabilizaba a los 2 meses, en la zona periférica no se encontraron diferencias significativas; y registraron un cambio considerable en la reorientación de las fibras nerviosas (en sentido anti-horario) de la zona periférica, mientras que no hubo cambios significativos en la zona central.³¹

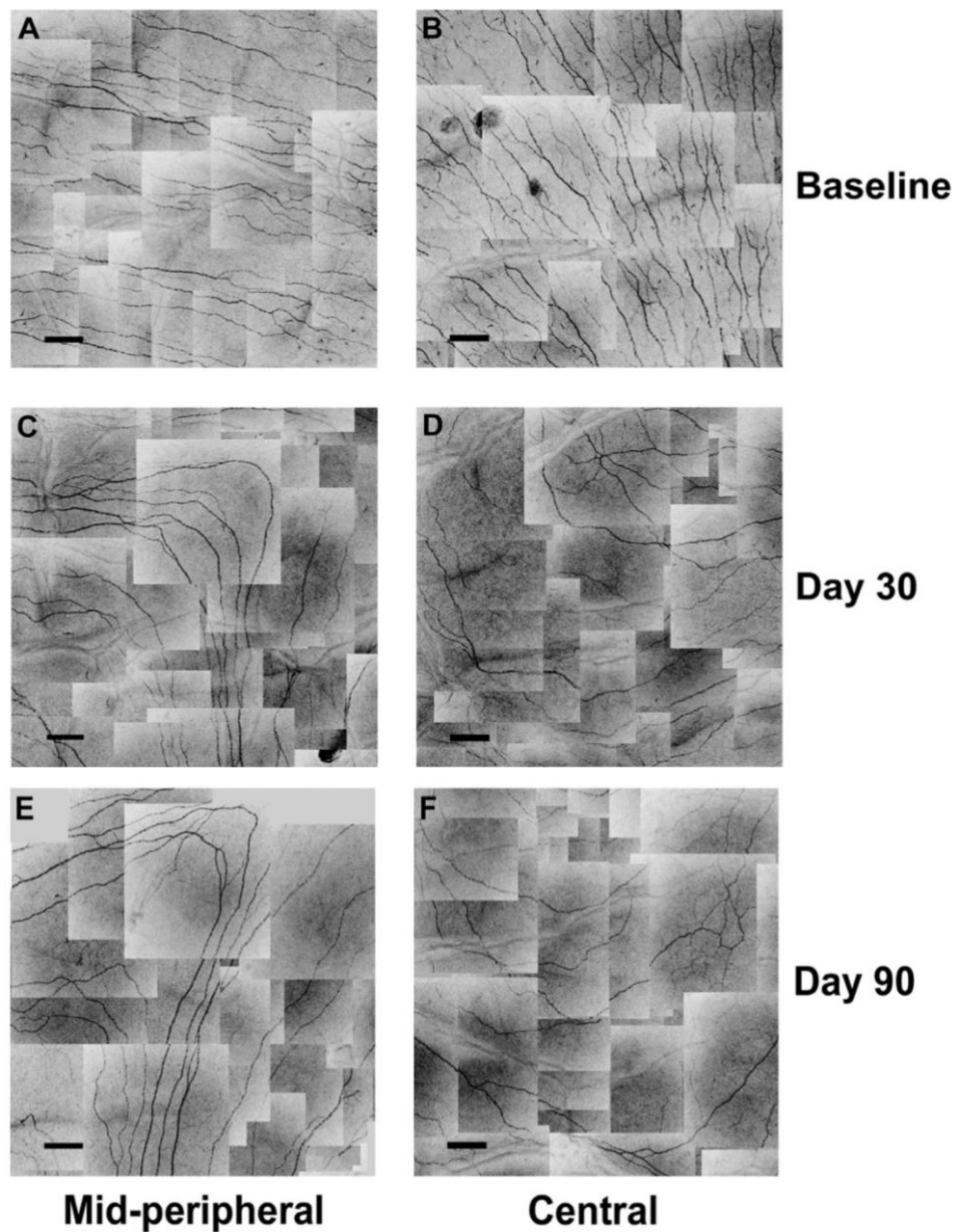


Imagen 24: Muestra la evolución morfológica del Plexo Nervioso Subbasal de un individuo, mediante MCIV, tras el uso de lentes de ortoqueratología. En la columna de la derecha se representa la zona central de la córnea, mientras que en la de la izquierda la zona medio-periférica a lo largo de la duración del estudio. Las imágenes A y B muestran una distribución nerviosa regular orientada horizontalmente antes de comenzar el estudio; las imágenes C y D, muestran una reorientación de las fibras nerviosas desmesurada siguiendo una distribución horaria que se aleja de la disposición original de las mismas a los 30 días de comenzar el estudio; y las imágenes E y F, muestran una reorientación más exagerada, mayoritariamente en la misma dirección que las imágenes C y D, al finalizar el estudio.³⁰

Estos cambios, fueron más notables en la zona periférica corneal de un paciente en particular (*Imagen 25*). El análisis realizado a los 180 días de finalizar el tratamiento (*Imagen 25: D*), demuestra que seguían teniendo lugar cambios morfológicos y estructurales en las fibras nerviosas. Este hecho, sugiere que un periodo de recuperación más largo sería necesario para alcanzar una completa recuperación del Plexo Nervioso Subbasal. En caso de que el tratamiento con las lentes de Orto-K hubiese sido más largo, un mayor periodo de recuperación sería necesario.³¹

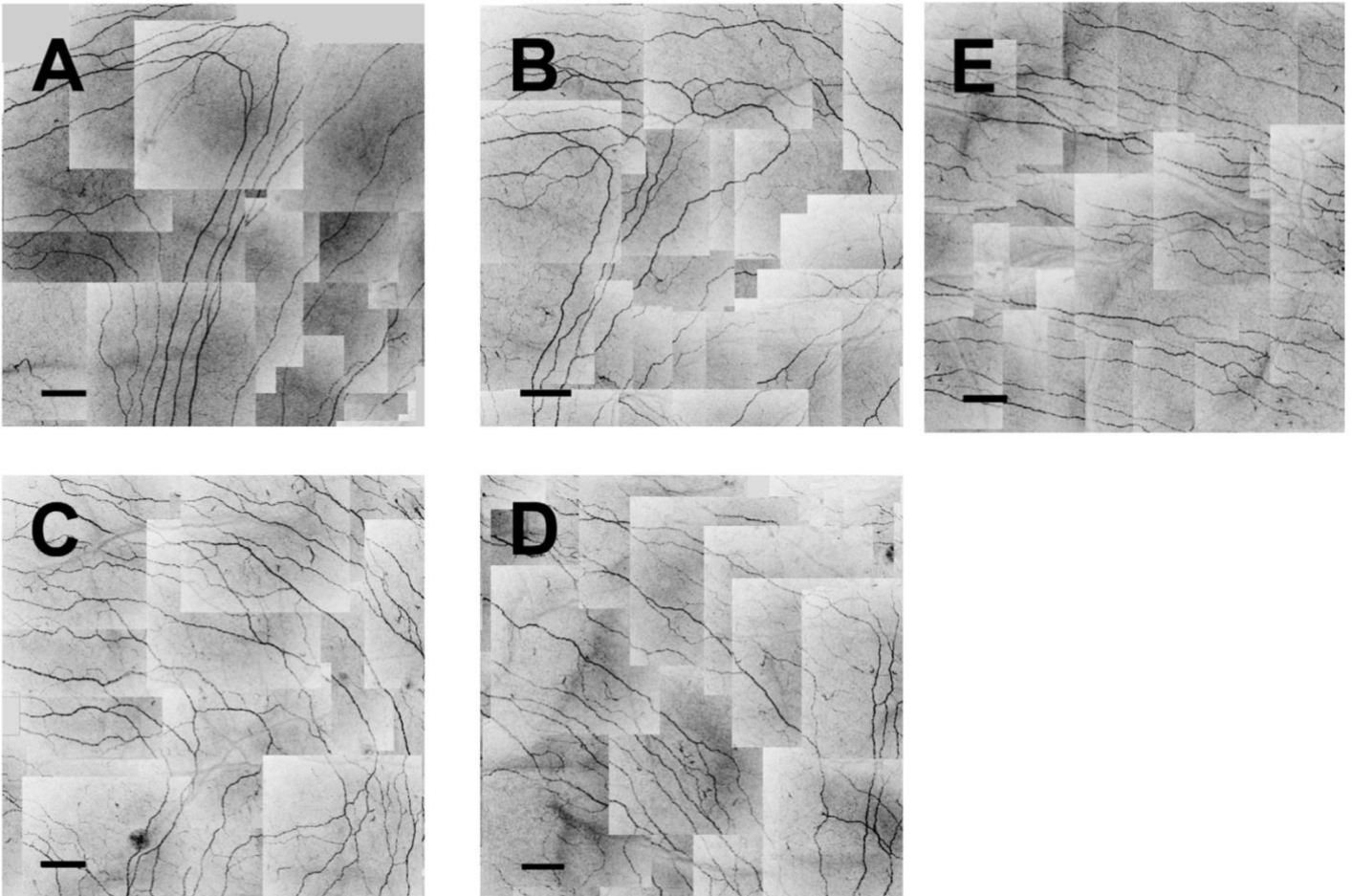


Imagen 25: Muestra de la zona periférica del Plexo Nervioso Subbasal de un individuo mediante MCIV, a lo largo de tres meses, tras terminar el tratamiento de Orto-K. A) Imagen tomada justo al terminar el tratamiento, en la que se observa una alteración exagerada de las fibras nerviosas en comparación con la imagen E. B) Comienzan a observarse cambios en las estructuras nerviosas a los 30 días post Orto-K. C) El plexo nervioso comienza a recuperar la orientación inicial presente antes de realizar el tratamiento, a los 90 días. D) Imagen tomada a los 180 días de terminar el tratamiento, la redistribución y reorientación de las fibras nerviosas se asemeja a la distribución existente antes de empezar el tratamiento (E). E) Imagen del Plexo Nervioso Subbasal antes de comenzar el tratamiento con Orto-K.³¹

La limitación que presentan estos dos estudios^{30,31} es que: valorar la morfología y la densidad nerviosa manualmente, a través de la MCIV, e intentar tomar imágenes de muestra en la misma localización en las diferentes consultas que se realizaron, pudieron no ser tomadas exactamente en la misma localización, y en consecuencia introducir pequeños cambios difíciles de detectar.

5.2 Alteraciones de la sensibilidad corneal en el tratamiento de Orto-K.

Como se mencionó en el Capítulo 1, la sensibilidad corneal es un mecanismo de protección ocular elemental, en el que cualquier alteración puede derivar en el daño de la integridad de la superficie ocular. Se ha demostrado que ser portador de lentes de contacto afecta disminuyendo la sensibilidad y que esta disminución será afectada en función del material, del uso y de la duración del porte de la lente de contacto,^{19,32}. A continuación, se analizarán diversos estudios sobre la alteración de la sensibilidad a corto y largo plazo:

5.2.1 Alteración de la sensibilidad corneal central a corto plazo:

En el estudio del que se hablará a continuación,³² se realizó una comparación de cómo afectan diferentes tipos de lentes de contacto (rígidas permeables a gas, ortoqueratológicas y de hidrogel-silicona) a la sensibilidad corneal tras un día de porte. Los resultados obtenidos indican que solo se encontraron alteraciones significativas, en el centro de la córnea, en el grupo de portadores de lentes de Orto-K (*Imagen 26*), es decir, se ha demostrado que una noche de porte de Orto-K es suficiente para alterar la sensibilidad central corneal de manera significativa.

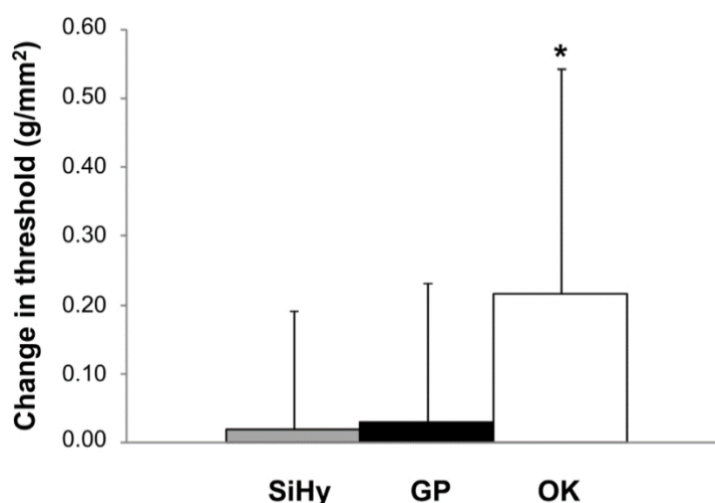


Imagen 26: Gráfico que compara la alteración de la sensibilidad corneal inducida por diferentes tipos de lentes de contacto tras un día de porte: lentes de Hidrogel Silicona (SiHy), lentes Rígidas Permeables a Gas (GP) y las lentes de Orto-K (OK). Obsérvese la diferencia significativa entre los dos primeros tipos y la lente de OK.³²

Los investigadores sugieren que este proceso tiene lugar por la adaptación sensorial de la córnea a la lente de contacto, aunque el mecanismo exacto que produce esta alteración sigue siendo desconocido.³²

Nombela et al.³³ realizaron un estudio en el que se comparó el impacto que tiene sobre la sensibilidad corneal y el Plexo Nervioso Subbasal, una lente de Orto-K a corto plazo (un mes). Los resultados obtenidos sugieren que *“la disminución de la sensibilidad corneal puede reflejar un cambio funcional en los nervios más que un cambio en la densidad nerviosa”*. Proponiendo que el cambio que tiene lugar en las fibras nerviosas es el principal factor que altera la sensibilidad corneal.

5.2.2 Alteración de la sensibilidad corneal central a largo plazo:

Lum et al.^{30,31} valoraron los cambios en la sensibilidad corneal que se produjeron durante los 3 meses de tratamiento de Orto-K y los 3 meses posteriores a finalizar el tratamiento:

En el primer estudio,³⁰ se comprobó la existencia de una denervación central y una alteración de la orientación nerviosa periférica, que provocó una disminución rápida de la sensibilidad corneal central. El único grupo en el que se demostró una relación (a los 30 días de porte) entre los cambios en la sensibilidad corneal y la densidad nerviosa central fue en el grupo portador de lentes de contacto de Orto-K. Esta asociación indica, que los mecanismos compresivos empleados por la lente de contacto continuaron influyendo en la disminución de la sensibilidad corneal a lo largo del tratamiento. Esta disminución en la sensibilidad, en el caso de la ortoqueratología, se cree que es causada por el proceso de habituación a la lente de contacto, por lo tanto, cuanto mayor sea el factor compresivo de la lente, mayor será la disminución de la sensibilidad corneal.

En el estudio de recuperación,³¹ realizado tras finalizar el tratamiento con Orto-K, se observó: una recuperación de la sensibilidad central corneal en un mes y pequeños cambios en la sensibilidad periférica, que, en cambio, no fueron significativos.

Nombela et al.³⁴ realizaron un segundo estudio en el que se valoran las alteraciones de la sensibilidad corneal y de la morfología del Plexo Nervioso Subbasal durante un año de tratamiento. No encontraron relación entre la sensibilidad y la densidad nerviosa en la zona central de la córnea, aunque si observaron una relación entre la sensibilidad y la tortuosidad nerviosa en las zonas corneales central y periférica, al finalizar la investigación. Tras finalizar el tratamiento, sugirieron al igual que otros estudios,³¹ que el periodo de recuperación total (córnea central y periférica) debería ser mayor a un mes.

Otro estudio,¹⁹ valoró los cambios que tienen lugar en la sensibilidad corneal y en el Plexo Nervioso Subbasal en el tratamiento de Orto-K a largo plazo. Los resultados obtenidos coinciden con los de otras investigaciones,^{30,31} la sensibilidad corneal central era menor que la sensibilidad corneal medio-periférica. En este caso, se sugiere que el mecanismo que utiliza la lente en Orto-K afecta tanto a la sensibilidad corneal como a la morfología del Plexo Nervioso Subbasal.¹⁹

Hiroaka et al.³⁵ analizaron cómo afecta la ortoqueratología nocturna a la sensibilidad corneal en 5 zonas diferentes durante 3 meses. Los resultados obtenidos, demostraron la existencia de una disminución en la sensibilidad en todas las zonas de la córnea examinadas, y al contrario que otros estudios, no encontraron diferencias destacables entre las zonas central y periférica de la córnea. Sugieren también, que las causas más probables de la disminución de la sensibilidad corneal sean: las condiciones de hipoxia y los cambios metabólicos a los que está sometida la córnea durante el porte nocturno de la lente de Orto-K, más que la condición de que esta esté sometida a estrés mecánico. En conclusión, demostraron que la geometría inversa de la lente de contacto, en el tratamiento con Orto-K, no afecta significativamente a las funciones nerviosas corneales.

6. Conclusiones:

- La MCIV ha demostrado ser una técnica de gran utilidad a la hora de analizar las alteraciones morfológicas que tienen lugar en el Plexo Nervioso Subbasal.
- El Plexo Nervioso Subbasal es una estructura sensible y dinámica, capaz de adaptarse con rapidez a las condiciones a las que está expuesta.
- La Ortoqueratología es una técnica utilizada para controlar el avance de la miopía en niños y para la corrección temporal de la miopía en adultos.
- La técnica de Orto-K, es capaz de alterar el Plexo Nervioso Subbasal y la sensibilidad corneal tras una noche de uso, aunque estas alteraciones son reversibles tras el finalizar el tratamiento.
- La Sensibilidad corneal es un factor protector de vital importancia, ya que en su ausencia, la superficie ocular puede ser dañada sin que el individuo lo perciba.
- Actualmente no se conoce el mecanismo exacto que provoca las alteraciones del Plexo Nervioso Subbasal y de la Sensibilidad corneal durante el tratamiento de Orto-K.
- Será necesario realizar Investigaciones que profundicen más sobre el efecto que tiene la técnica de Orto-K en los parámetros corneales, a corto y largo plazo.

7. Bibliografía

1. Vagenas D, Pritchard N, Edwards K, Shahidi AM, Sampson GP, Russell AW, et al. Optimal Image Sample Size for Corneal Nerve Morphometry. *Optom Vis Sci* 2012;89(5).
2. Zhang J, Li J, Li X, Li F, Wang T. Redistribution of the corneal epithelium after overnight wear of orthokeratology contact lenses for myopia reduction. *Cont Lens Ant Eye* 2020;43(3):232-237.
3. Lum E, Golebiowski B, Swarbrick HA. Mapping the Corneal Sub-Basal Nerve Plexus in Orthokeratology Lens Wear Using in vivo Laser Scanning Confocal Microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(4):1803-1809.
4. De Silva MEH, Zhang AC, Karahalios A, Chinnery HR, Downie LE. Laser scanning in vivo confocal microscopy (IVCM) for evaluating human corneal sub-basal nerve plexus parameters: protocol for a systematic review. *BMJ Open* 2017;7(11):e018646.
5. Cruzat A, Qazi Y, Hamrah P. In vivo Microscopy of Corneal Nerves in Health and Disease. *Ocul Surf* 2017; 15(1):15-47.
6. Patel DV, McGhee CNJ. In vivo confocal microscopy of human corneal nerves in health, in ocular and systemic disease, and following corneal surgery: a review. *Br J Ophthalmol* 2009;93(7):853-860.
7. Yu H, Zhao S, Wang X, Han Y, Zhao J. Comparison of parameter agreement for characterization of corneal subbasal nerve plexus in the whorl-like region and central cornea using in vivo confocal microscopy. *Int Ophthalmol* 2020;41(2):559-565
8. Kokot J, Wylęgała A, Wowra B, Wójcik Ł, Dobrowolski D, Wylęgała E. Corneal confocal sub-basal nerve plexus evaluation: a review. *Acta Ophthalmol* 2018;96(3):232-242.
9. Badian RA, Andréasson M, Svenningsson P, Utheim TP, Lagali N. The pattern of the inferocentral whorl region of the corneal subbasal nerve plexus is altered with age. *Ocul Surf* 2021;22:204-212.
10. Dehghani C, Pritchard N, Edwards K, Vagenas D, Russell AW, Malik RA, et al. Morphometric stability of the corneal subbasal nerve plexus in healthy individuals: a 3-year longitudinal study using corneal confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(5):3195-9.
11. Parissi M, Karanis G, Randjelovic S, Germundsson J, Poletti E, Ruggeri A, et al. Standardized baseline human corneal subbasal nerve density for clinical investigations with laser-scanning in vivo confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(10):7091-102.
12. Giraldo DA. Neurociencia de la Inervación Corneal. [Internet]. 2015. [18 de mayo]. Disponible en: [https://www.academia.edu/34387355/Neurociencia de la Inervaci%C3%B3n_Corneal](https://www.academia.edu/34387355/Neurociencia_de_la_Inervaci%C3%B3n_Corneal)
13. Namavari A, Chaudhary S, Ozturk O, Chang J, Yco L, Sonawane S, et al. Semaphorin 7a links nerve regeneration and inflammation in the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(8):4575-4585.
14. You L, Kruse FE, Völcker HE. Neurotrophic factors in the human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(3):692-702.

15. Kubilus JK, Linsenmayer TF. Developmental guidance of embryonic corneal innervation: roles of Semaphorin3A and Slit2. *Dev Biol* 2010;344(1):172-84.
16. Marfurt CF, Cox J, Deek S, Dvorscak L. Anatomy of the human corneal innervation. *Exp Eye Research* 2010;90(4):478-492.
17. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TMT. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Research* 2003 -05;76(5):521.
18. Benítez-Del-Castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA, Díaz-Valle D, Gegúndez JA, Fernandez C, et al. Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(1):173-81.
19. Lum E, Golebiowski B, Swarbrick H. Reduced Corneal Sensitivity and Sub-Basal Nerve Density in Long-Term Orthokeratology Lens Wear. *Eye Contact Lens* 2017;43(4):218-224.
20. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, et al. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmol* 2016;123(5):1036-42. 21
21. Ha A, Kim SJ, Shim SR, Kim YK, Jung JH. Efficacy and Safety of 8 Atropine Concentrations for Myopia Control in Children: A Network Meta-Analysis. *Ophthalmol* 2022 ;129(3):322-333.
22. Vincent SJ, Cho P, Chan KY, Fadel D, Ghorbani-Mojarrad N, González-Méijome JM, et al. BCLA CLEAR - Orthokeratology. *Cont Lens Anterior Eye* 2021;44(2):240-269.
23. Wan K, Lau JK, Cheung SW, Cho P. Orthokeratology with increased compression factor (OKIC): study design and preliminary results. *BMJ Open Ophthalmology* 2020;5(1):e000345.
24. Villa Collar C, Calossi A, Queirós Pereira A, Peixoto de Matos SC. El modelo corneal mediante ortoqueratología nocturna. En: González Méijome JM, Villa Collar C., editores. *Superficie ocular y lentes de contacto*. Ed(1). Madrid: Editorial Fundación Salud Visual;2016.p. 479-514.
25. Bullimore MA, Brennan NA. Myopia Control: Why Each Diopter Matters. *Optom Vis Sci* 2019;96(6):463-465.
26. Patel DV, McGhee CN. In vivo confocal microscopy of human corneal nerves in health, in ocular and systemic disease, and following corneal surgery: a review. *Br J Ophthalmology* 2009;93(7):853-60.
27. Nieto-Bona A, González-Mesa A, Nieto-Bona M, Villa-Collar C, Lorente-Velázquez A. Short-term Effects of Overnight Orthokeratology on Corneal Cell Morphology and Corneal Thickness. *Cornea* 2011;30(6):646-654.
28. Yoon JH, Swarbrick HA. Posterior Corneal Shape Changes in Myopic Overnight Orthokeratology. *Optom Vis Sci* 2013;90(3):196-204.
29. Wan K, Lau JK, Cheung SW, Cho P. Refractive and corneal responses of young myopic children to short-term orthokeratology treatment with different compression factors. *Cont lens Ant Eye* 2020;43(1):65-72.
30. Lum, Edward, PhD, FAAO, Golebiowski B, PhD, Swarbrick, Helen A., PhD, FAAO. Changes in Corneal Subbasal Nerve Morphology and Sensitivity During Orthokeratology: Onset of Change. *Ocul surf* 2016;15(2):227-235.
31. Lum E, Golebiowski B, Swarbrick HA. Changes in corneal subbasal nerve morphology and sensitivity during orthokeratology: Recovery of change. *Ocul surf* 2017;15(2):236-241.

32. Lum E, Golebiowski B, Gunn R, Babhoota M, Swarbrick H. Corneal Sensitivity with Contact Lenses of Different Mechanical Properties. *Optom Vis Sci* 2013;90(9):954-960.
33. Nombela-Palomo M, Felipe-Marquez G, Hernandez-Verdejo J, Nieto-Bona A. Short-Term Effects of Overnight Orthokeratology on Corneal Sub-basal Nerve Plexus Morphology and Corneal Sensitivity. *Eye Contact Lens* 2018;44(2):77-84.
34. Nombela-Palomo M, Felipe-Marquez G, Teus M, Hernandez-Verdejo J, Nieto-Bona A. Long-Term Impacts of Orthokeratology Treatment on Sub-Basal Nerve Plexus and Corneal Sensitivity Responses and Their Reversibility. *Eye Contact Lens* 2018;44(2):91-96.
35. Hiraoka T, Kaji Y, Okamoto F, Oshika T. Corneal Sensation After Overnight Orthokeratology. *Cornea* 2009;28(8):891-895.